







Solid pharmaceutical compsns. with polymer coating - comprising cellulose deriv. and vinylic, acrylic, methacrylic or cyanoacrylic polymer**Publication number:** FR2670112 (A1)**Publication date:** 1992-06-12**Inventor(s):** STEFANO POLI; LUIGI MORO; ACHILLE FIORI; ALBERTO NATALI**Applicant(s):** POLI IND CHIMICA SPA [IT]**Classification:****- International:** A61K9/16; A61K9/28; A61K9/32; A61K9/36; A61K9/50; A61K9/16; A61K9/28; A61K9/30; A61K9/50; (IPC1-7): A61K9/36; A61K47/30**- European:** A61K9/16H6B; A61K9/16H6F; A61K9/28H6B2; A61K9/28H6F2; A61K9/50H6B; A61K9/50H6F2B**Application number:** FR19890017074 19891222**Priority number(s):** IT19880023075 19881223**Also published as:** DE3943242 (A1) IT1227899 (B)**Cited documents:** GB2178313 (A) EP0052075 (A1) EP0248447 (A2) DE3712058 (A1)

Abstract not available for FR 2670112 (A1)

Abstract of corresponding document: **DE 3943242 (A1)**

Solid pharmaceutical compsns. comprising one or more active ingredients and opt. conventional excipients are coated with a mixt. of at least one cellulose deriv. (I) and at least one vinylic, acrylic, methacrylic and/or cyanoacrylic homo- or copolymer (II). USE/ADVANTAGE - The coating may mask the colour, smell or taste of the active ingredient(s), improve the stability of the compsns., improve the formulation properties of powder compsns., and/or modify the dissolution and release properties of the active ingredient(s).

Data supplied from the esp@cenet database — Worldwide

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 670 112

②1 N° d'enregistrement national : **89 17074**

⑤1 Int Cl⁵ : A 61 K 9/36, 47/30// (A 61 K 47/30, 47:32, 47:38)

①2

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 22.12.89.

③0 Priorité : 23.12.88 IT 2307588.

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : 12.06.92 Bulletin 92/24.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche : *Le rapport de recherche n'a pas été
établi à la date de publication de la demande.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : *Société dite: POLI INDUSTRIA
CHIMICA S.P.A. — IT.*

⑦2 Inventeur(s) : Poli Stefano, Moro Luigi, Fiori Achille et
Natali Alberto.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire : Cabinet de Boisse.

⑤4 Enrobage total ou partiel de principes actifs pharmaceutiques et compositions correspondantes.

⑤7 L'invention concerne des compositions pharmaceuti-
ques.

L'invention concerne des compositions pharmaceutiques
comprenant un substrat solide constitué d'un ou plusieurs
principes actifs éventuellement mélangés à des excipients
traditionnels, caractérisées par le fait que ledit substrat so-
lide est enrobé entièrement ou partiellement d'un mélange
d'au moins un dérivé de la cellulose et d'au moins un poly-
mère ou copolymère vinylique, acrylique et/ou méthacryli-
que et/ou cyanoacrylique.

Application dans l'industrie pharmaceutique.

FR 2 670 112 - A1



La présente invention est relative à des compositions pharmaceutiques dans lesquelles le principe actif est soumis à une opération d'enrobage. Il existe de nombreuses raisons justifiant l'utilisation de la technique de recouvrement total ou partiel du principe actif ou d'association médicament-excipients: par exemple: stabilité améliorée vis-à-vis des éléments de l'environnement, masquage de caractéristiques organoleptiques défavorables, diminution de la pulvérulence du produit avec répercussions bénéfiques sur la pollution de l'environnement, plus grande facilité d'absorption du médicament par le patient; augmentation de la stabilité du produit en vertu d'une diminution des possibilités d'interaction avec d'autres éléments impliqués dans la formule, modification du profil de la délivrance du médicament à partir de la forme pharmaceutique, modification du lieu d'absorption du principe actif en fonction des modifications de la mise à disposition de la substance active au cours du transit gastro-intestinal.

Les résultats précités peuvent être obtenus: par des enrobages filmogènes de la forme pharmaceutique, par exemple, des comprimés enrobés ou des dragées, par formation d'une structure matricielle qui n'est pas appliquée directement à la surface des particules du principe actif mais qui est obtenue par compression d'un mélange du médicament avec des excipients appropriés, par microencapsulage du principe actif avec des substances barrières, au moyen de techniques connues (Remington's Pharm. Sci. A.R. Gennaro Ed., Mack Publ. Co. U.S.A. 17e édition, 1985, Chapitre 91, pages 1633-1643, telles que coacervation, polymérisation en émulsion, polymérisation interfaciale, etc.

Les substances chimiques propres à faire fonction de barrière physique dans le sens précité peuvent être d'origine naturelle ou avoir une nature synthétique ou semi-synthétique.

5 La gélatine, certains sucres, la cire d'abeille ou les substances huileuses solides à des températures inférieures à 40°C, les gommes naturelles, laques et autres sont des exemples des premières.

10 En revanche, font partie du deuxième groupe, des dérivés cellulosiques tels qu'hydroxyl-propyl-cellulose, hydroxyl-propyl-méthyl-cellulose, éthyl-cellulose, acétate/phtalate de cellulose, acétate de cellulose et autres, les dérivés de l'acide acrylique et méthacrylique, tels que acrylate de méthyle, méthacrylate de méthyle, méthacrylate d'hydroxy-méthyle, méthacrylate d'hydroxy-éthyle, cyanoacrylates et autres, tant
15 polymères que copolymères, des dérivés vinyliques, tels que alcool polyvinylique, polyvinylpyrrolidone, acétate de polyvinyle, acétate/phtalate de polyvinyle et autres,
20 là encore, tant homopolymères que copolymères, et d'autres substances, essentiellement de nature polymérique, telles qu'acide polylactique, acide polyglycolique, epsilon caprolactone, acide polyhydroxy-butyrrique et d'autres encore.

25 L'utilisation de chacune de ces substances offre des avantages et des inconvénients liés aux technologies d'application et à l'obtention d'objectifs particuliers.

30 L'objet de l'invention porte sur l'utilisation d'un mélange composé d'un dérivé cellulosique et d'un polymère de nature acrylique et/ou méthacrylique et/ou vinylique en proportions appropriées pour former en grains une poudre constituée du seul principe actif ou d'un mélange de plusieurs principes actifs avec un ou
35 plusieurs excipients dans le but d'atteindre un ou

plusieurs des objectifs caractéristiques de l'opération de revêtement, soit:

- masquer la couleur, l'odeur et la saveur des substances traitées,
- 5 - améliorer la stabilité des substances traitées vis-à-vis des agents atmosphériques de l'environnement,
- améliorer les caractéristiques technologiques (densité, fluidité, degré de consistance, état d'agglomération, caractéristiques de cohésion des substances traitées),
- 10 - modification de la caractéristique de solubilité et de dissolution des substances traitées,
- modification de la biodisponibilité des médicaments obtenus à partir des substances traitées selon les revendications.
- 15

Un autre objet de la présente invention est l'utilisation dudit mélange de dérivés cellulosiques et de dérivés acryliques et/ou méthacryliques et/ou vinyliques pour le pelliculage ou le revêtement de médicaments sous forme de comprimés, capsules, pastilles, pilules, granulés, appliqués par des techniques connues, telles que revêtement en cuve ou en granulateur-dessiccateur à lit fluide.

20

Un autre objet encore de la présente invention est l'utilisation dudit mélange de dérivés cellulosiques avec des dérivés acryliques et/ou vinyliques et/ou méthacryliques et/ou cyanoacryliques pour le micro-encapsulage et le revêtement de cristaux de principe actif ou de mélanges de principes actifs ou de mélanges de principe actif avec des excipients par des techniques connues, telles que coacervation, polymérisation interfaciale, séchage par pulvérisation, figeage par pulvérisation.

25

30

En effet, l'utilisation dudit mélange de polymères permet de surmonter certains problèmes pratiques liés aux caractéristiques technologiques des polymères en question et confère au produit des caractéristiques que les propriétés fonctionnelles des différents polymères ne contiennent pas quand on les considère isolément.

Effectivement, par l'utilisation d'un mélange de copolymères d'esters de l'acide acrylique ou méthacrylique (connu sous la marque commerciale d'Eudragit NE 30D) et d'une dispersion aqueuse d'éthyl-cellulose (connue sous la marque déposée d'Aquacoat ECD-30), en tant que solution de granulation d'un mélange de poudres, on peut obtenir les avantages ci-après: par rapport à l'utilisation de l'Eudragit seul, on supprime le temps d'attente pour obtenir une plastification parfaite de la pellicule appliquée, mais sans recourir à l'usage des plastifiants, et la température de ramollissement caractéristique du copolymère est rehaussée, ce qui permet de soumettre immédiatement le granulé revêtu à des opérations pouvant dégager de la chaleur par frottement, telles que la régularisation de la granulométrie au moyen d'appareillages connus des personnes de l'art, comme par exemple, granulateurs oscillants ou granulateurs tournant à grande vitesse, sans perte de produit par suite de la fusion du copolymère et avec un gain net de productivité dû à la diminution des temps de traitement du produit; en comparaison de l'utilisation de l'Aquacoat seul, on obtient au contraire la libération totale de la poudre ou du mélange de poudres qui ont été granulées après quelques minutes seulement d'immersion dans un fluide aqueux à pH acide, tel que le fluide simulant l'environnement physiologique de l'estomac et connu en tant que suc gastrique artificiel.

L'importance de la disponibilité quantitative et opportune du principe actif à partir de la forme pharmaceutique aux fins d'une biodisponibilité complète du médicament est fondamentale pour la mise en place
5 d'un régime posologique correct: l'association d'un polymère à dissolution rapide, tel que l'Eudragit type E, doté de groupes fonctionnels basiques sur les chaînes latérales, dans des conditions environnementales qui en favorisent la protonation, à un polymère insoluble dans
10 tous les environnements, tel que l'éthylcellulose, permet le développement d'une pellicule qui ne présente pas de solution de continuité dans des conditions de pH supérieur à 5, tandis que dans les environnements nettement acides, elle se présente sous forme d'une
15 trame riche en orifices, et de laquelle le médicament peut être facilement extrait par dissolution.

Le mécanisme selon lequel le médicament est libéré est le reflet de la contribution proportionnelle des deux polymères; en effet, dans une pellicule à dominance nettement cellulosique, c'est le mécanisme diffusionnel de la libération qui est favorisé, tandis que
20 dans le cas d'une composante acrylique ou méthacrylique ou vinylique supérieure à 15%, c'est l'érosion de la pellicule, due à la solubilisation partielle de la composante précitée, qui régit la vitesse à laquelle le
25 médicament se trouve disponible.

Un choix judicieux des deux polymères composant la pellicule permet d'agir sur les modalités et les temps selon lesquels le produit est libéré. Des associations telles que l'hydroxy-propylméthylcellulose à
30 haute viscosité (Methocel E 15) et Eudragit RL, ou encore l'éthyl-cellulose (Ethocel ou Aquacoat) avec l'Eudragit RL/RS seront très utiles pour obtenir des médicaments à libération retardée ou différée ou
35 contrôlée, qu'elles soient obtenues au moyen d'un

procédé de granulation, ou qu'elles le soient au niveau du pelliculage directement sur la forme pharmaceutique par des procédés connus. Des associations de copolymère d'acrylate de méthyle et de méthacrylate de méthyle
5 (MAMMA) avec de l'acétate/phtalate de cellulose (CAP) ou avec du phtalate d'hydroxy-propylméthylcellulose, ou encore l'association d'éthylcellulose ou d'acétate de cellulose avec l'Eudragit L ou l'Eudragit S ou avec un acétate-phtalate de polyvinyle, peuvent garantir, si les
10 proportions sont adéquates, une bonne couverture gastro-résistante et la libération totale du principe actif pour des conditions de pH similaires à celles de la partie médiane ou terminale du tube digestif.

L'utilisation directe de ces polymères en
15 mélange rend également superflue l'addition d'un plastifiant pour favoriser l'application de la pellicule et la régularité de recouvrement du substrat en vertu de la diminution de leur température de transition particulière et caractéristique.

20 Toutefois, l'adjonction de plastifiants peut se révéler utile pour renforcer certaines des caractéristiques du revêtement et l'on peut les choisir de façon bien adaptée en fonction des caractéristiques finales du produit. S'il s'agit simplement de recouvrir
25 les caractéristiques organoleptiques, on peut choisir des plastifiants solubles en milieu aqueux, tels que les polyéthylène-glycols de différents niveaux de polymérisation, le propylène glycol, la glycérine; s'il s'agit de renforcer la résistance à la pénétration de l'eau, on
30 peut employer des monoglycérides acétylés ou le phtalate de diéthyle ou le phtalate de dibutyle ou le sébaçate de dibutyle.

Le citrate de triéthyle et la triacétine sont
35 d'autres substances souvent utilisées comme plastifiants.

A quelque stade que ce soit de la formulation des pellicules de revêtement, on peut employer les excipients traditionnels, par exemple, des tensioactifs, des pigments opacifiants ou colorants, des modificateurs de sapidité, des bactériostatiques, des colorants solubles ou des agents anti-mousse.

Le pourcentage de ces substances auxiliaires, exprimé par rapport au contenu total, dans la matière solide de la matière de revêtement est généralement inférieur à 25% p.p. Plus particulièrement, il est compris entre 0,1 et 15% pour les laques et les colorants, les opacifiants et les bactériostatiques et les substances édulcorantes ou modificatrices de sapidité; souvent, mais pas exclusivement, ce pourcentage varie de 0,01 à 5% p.p. pour les colorants solubles et les tensioactifs; pour les agents anti-mousse, il est généralement inférieur à 1%.

Parmi les solvants pour application du revêtement, l'eau est certainement le plus utilisé pour des raisons de coût et de pollution de l'environnement. Les propriétés du revêtement demeurent cependant inaltérées même si - particulièrement dans le cas de certains polymères qui ne sont pas disponibles dans le commerce sous forme de latex, on utilise des solvants organiques tels qu'acétone, alcool éthylique, alcool isopropylique, chloroforme, dichlorométhane, acétate d'éthyle, utilisés seuls ou en mélange dans des proportions indifférentes.

Le procédé type d'application de l'invention consiste à choisir la paire de polymères ou de copolymères convenant le mieux pour atteindre l'objectif que l'on s'est fixé, parmi ceux qui sont indiqués ci-dessus et à formuler une solution ou une suspension qui en rende facile la répartition capillaire et uniforme sur le substrat solide à traiter, en recourant éventuellement à des excipients traditionnels.

Par conséquent, une solution ou une suspension de revêtement type sera composée des éléments fondamentaux ci-après:

- 5 - Un ou plusieurs polymères ou copolymères dérivés de la cellulose, choisis dans le groupe de substances énumérées ci-dessus, en rapports pondéraux en pourcentage P/V par rapport au volume total de la solution ou de la suspension compris entre 0,3 et 33%, de préférence entre 1 et 20%.
- 10 - Un ou plusieurs polymères ou copolymères dérivés d'une structure acrylique et/ou méthacrylique et/ou vinylique, choisis dans le groupe des substances indiquées ci-dessus, en rapports pondéraux en pourcentage P/V par rapport au volume total de solution ou
15 de suspension compris entre 0,3 et 33%, de préférence entre 1 et 20%
- 20 - Un solvant ou un mélange de solvants miscibles avec eux, pouvant dissoudre ou disperser de façon homogène les polymères et copolymères précités ainsi que des éléments accessoires ci-après:
 - Un ou plusieurs tensioactifs, en rapports pondéraux en pourcentage P/V par rapport au volume total de solution ou de suspension compris, de préférence mais non exclusivement, entre 0 et 10%.
 - 25 - Des substances modificatrices de la sapidité, telles qu'édulcorants, sels minéraux ou aromatisants, en rapports pondéraux en pourcentage P/V, par rapport au volume total de la solution ou de la suspension, généralement, mais non exclusivement, inférieurs à
30 10%.
 - 35 - Des substances plastifiantes, en rapports pondéraux en pourcentage P/V par rapport au volume total de la solution ou de la suspension compris, généralement mais non exclusivement entre 2 et 50%, et de préférence, entre 8 et 33%.

- Des substances colorantes, que ce soit sous forme de laques ou de pigments solubles et/ou opacifiants, en rapports pondéraux en pourcentage P/V par rapport au volume total de la solution ou de la suspension, généralement mais non exclusivement, inférieurs à 10% et de préférence compris entre 0,01% et 5%.

- Des substances anti-mousse, en rapports pondéraux en pourcentage P/V par rapport au volume total de la solution ou de la suspension généralement, mais non exclusivement, inférieurs à 3%, et de préférence compris entre 0,1% et 1%.

La solution ou la suspension polymérique précitée peut trouver application dans l'enrobage total ou partiel de substrats solides de différentes morphologie, consistance et dimension: elle peut en effet être utilisée pour le recouvrement de cristaux isolés de principe actif, par les techniques normalement utilisées pour ce type de microencapsulage, ou encore pour le recouvrement d'un mélange d'un ou de plusieurs principes actifs avec d'autres substances inertes pharmaceutiquement par l'intermédiaire d'une opération de mélange et de granulation, ou également pour revêtir d'une fine pellicule polymérique des formes pharmaceutiques telles de comprimés, capsules ou pastilles en procédant selon les techniques connues du pelliculage en cuve ou en dessicateur à lit fluide.

Plus particulièrement, l'opération de revêtement d'une poudre peut se faire dans des appareils connus sous le nom de pétrisseurs ou de pétrisseurs-granulateurs, à bras, à segments, à pales tournantes, qu'ils soient ou non pourvus d'un dispositif approprié de broyage des agglomérats, ou dans des appareils à flux dynamique connus sous le nom de déshydrateurs à lit fluide. Lorsque l'on travaille avec ces machines, l'opération du revêtement est améliorée en versant, ou

mieux encore, en pulvérisant, au moyen d'une buse de nébulisation, un fin brouillard de la solution/-suspension de granulation/revêtement sur la masse des poudres maintenue en mouvement par la rotation des parties mobiles de l'appareil ou par le flux d'air laminaire, dans le cas d'un appareil à lit fluide. Il est évidemment important, particulièrement avec ce dernier type d'appareil, que la solution/suspension s'étende uniformément sur la surface des cristaux de poudre de manière à y laisser en dépôt, après évaporation du solvant, une pellicule mince, homogène et suffisamment élastique pour supporter les sollicitations mécaniques et de frottements qui accompagnent les opérations suivantes de tamisage, calibrage et mélange éventuel avec des excipients ultérieurs. Les granulés ainsi enrobés peuvent en effet être utilisés aussi pour la préparation de formes pharmaceutiques de composition plus complexe: par mélange avec d'autres excipients, ils peuvent entrer dans la composition de granulés oraux pour suspensions préparées ou estamporaneées par simple mélange et/ou granulation ultérieure avec des liants pour la répartition en capsules ou sous forme de granulés à prendre directement ou après dispersion dans de l'eau ou dans un solvant approprié; par mélange avec des lubrifiants ou des agents de désagrégation, ils peuvent être ensuite comprimés pour donner des formes pharmaceutiques orales monodoses à forte cohésion.

La présente invention trouve également des applications dans le revêtement de formes pharmaceutiques solides, telles que les comprimés simples, les capsules, les pastilles. Dans ce cas aussi, c'est l'objectif que l'on a fixé à l'application de la pellicule de revêtement qui conditionne le choix du couple de polymères, tandis que leurs proportions réciproques dans la composition de la solution/-

suspension utilisée pour le revêtement sont choisies en fonction du niveau de prestations que l'on veut atteindre. Si l'on prend comme exemple l'association Ethylcellulose/Eudragit E, il est évident en effet que
5 si le premier de ces polymères domine dans le mélange, la tendance sera à l'obtention d'un produit à libération différée, immédiatement après une phase d'inertie thérapeutique proportionnelle à la durée du passage dans l'estomac, tandis que, si le deuxième polymère domine
10 nettement quantitativement, on obtiendra seulement une bonne gastro-résistance. De façon analogue, si l'on considère par exemple le couple de polymères ou copolymères méthacrylate de méthyle/hydroxy-propyl-méthylcellulose de viscosité moyenne, si le premier
15 domine nettement, on obtiendra un produit-retard présentant des caractéristiques de bio-adhésivité prononcées, tandis qu'un rapport pondéral nettement favorable au second aura un effet n'allant pas bien au-delà du simple masquage des caractéristiques organo-
20 leptiques du substrat.

L'opération du revêtement des formes pharmaceutiques solides peut être perfectionnée au moyen des techniques connues qui font appel à des appareillages devenus traditionnels tels que les différents types de
25 cuves ou les dessiccateurs à lit fluide. Avec les deux types d'installation, on peut utiliser des solvants aqueux ou organiques: étant donné qu'un grand nombre des polymères précités sont insolubles dans les solvants aqueux, on peut, pour réaliser une dispersion homogène
30 des substances polymériques à appliquer, recourir à l'utilisation de latex, à savoir de dispersions microscopiques ou sub-microscopiques obtenues par des techniques très poussées d'homogénéisation. Ces latex permettent d'appliquer des pseudo-solutions macroscopiquement
35 homogènes de substances insolubles, sans

alourdir les coûts de fabrication par des frais ultérieurs de récupération et de traitement des solvants organiques. Selon l'invention, on peut traiter pratiquement tous les types des principes actifs connus. Des
 5 exemples de catégories de principes actifs que l'on peut utiliser avantageusement sont: les substances à activité anti-inflammatoire, bronco-dilatatrice, anti-spasmodique, vasoconstrictrice, inotrope positive, inotrope négative, anti-pyrétique, immunomodulatrice, anti-
 10 néoplastique, analgésique, mucolytique, antiacide, vasodilatatrice, anti-thrombose.

Une préférence particulière est donnée à l'utilisation de l'un des principes actifs suivants: les alcaloïdes de l'ergot et leurs dérivés, l'acide
 15 thiaprophénique, la théophylline, le paracétamol, l'acétyl-salicylate de lysine, le thiazolidine-carboxylate d'arginine, le théophylline-acétate d'ambrinol, la carbocystéine, le sobrerol, le diclofénac, l'aminophylline, l'acide N(1-pyroglutamoyl)thiazolidine-4-carbosilicique, le L-pyroaminoadipyl-leucyl-
 20 prolinamide (RGH 2202).

Les exemples reportés ci-après servent à mieux illustrer l'invention sans la limiter d'autre part.

EXEMPLE 1

25 On charge dans un mélangeur-granulateur à pales les quantités de poudres suivantes:

30	- Acide thiaprophénique	9 kg
	- Chlorure de sodium	1,2 kg
	- Saccharine sodique	0,9
	- Mannitol	4,5 kg

et on les mélange jusqu'à obtenir l'homogénéité.

Sur le mélange que l'on maintient en agitation, on pulvérise ensuite une dispersion polymérique obtenue en dissolvant 180 g de dioctylsulfosuccinate de
 35 sodium dans 720 ml d'eau et en ajoutant successivement

800 g de copolymère d'esters acrylique et méthacrylique connus sous la marque commerciale Eudragit NE 30D^(R) et 1,6 kg de latex aqueux d'éthylcellulose, connu sous la marque commerciale AQUACOAT ECD-30^(R).

5 Une fois achevée la phase de vaporisation de la suspension de revêtement, on homogénise le mélange par une agitation vigoureuse et on régularise la granulométrie par passage au tamis de 2 mm de maille.

10 On dessèche le granulé dans un courant d'air chaud à 40°C jusqu'à obtention d'un degré d'humidité résiduelle ne dépassant pas 3% et l'on fait passer le granulé desséché de force dans un tamis de dimensions appropriées.

15 Le granulé présente un bon masquage de la saveur amère et piquante caractéristique de l'acide thioprophénique.

EXEMPLE n° 2

20 On mélange 550 g de granulé enduit obtenu en procédant comme il est décrit dans l'exemple 1 avec les excipients ci-après:

- Arôme menthe	50 g
- Glycyrrhizate d'ammonium	20 g
- Silice colloïdale	8 g
- Saccharose	2,372 kg

25 On obtient un granulé mélangé à de la poudre qu'il est facile de diviser en doses unitaires de 3 g au moyen d'un appareil de conditionnement de type industriel.

30 Le goût du granulé, mélangé à un peu d'eau froide, est nettement doux et aromatique.

35 La vitesse de dissolution dans un suc gastrique artificiel est pratiquement égale à un granulé de même composition obtenu en granulant la poudre avec un sirop de sucre plutôt qu'avec le couple de polymères Eudragit NE 30D/Aquacoat ECD-30.

EXEMPLE n° 3

6,7 kg de granulé obtenu en procédant comme il est dit dans l'exemple 1 sont mis dans un mélangeur-granulateur à pales rotatives, ainsi que 600 g d'arome menthe, 240 g de glycyrrhizate d'ammonium et 28 kg de sucre raffiné, puis mouillés par 1 kg de sirop à 60%. Lorsque le mouillage est achevé, on actionne le dispositif de broyage pour briser les agglomérats éventuellement formés, puis le granulé est déshydraté jusqu'à obtention d'une teneur en humidité résiduelle inférieure à 2%.

Après criblage sur un tamis de dimensions appropriées, le granulé est divisé en doses unitaires de 3 g au moyen de machines de conditionnement à grande vitesse.

La saveur du granulé, dispersé dans un peu d'eau est parfaitement douce et aromatique, de sorte que l'objectif d'un revêtement efficace masquant le goût amer et piquant du principe actif est parfaitement atteint.

EXEMPLE n° 4

3 kg de comprimés contenant de l'acide thiaprophénique sont mis dans une cuve et pelliculés, selon la technique connue, avec une solution composée de: (en pourcentage)

	- Eudragit L 30D	32%
25	- Aquacoat ECD 30	8%
	- PEG 6000	1,2%
	- Phtalate de dibutyle	0,1%
	- Emulsion anti-mousse	0,1%
	- Eau épurée, q.s. à	100%

A la fin du pelliculage, les comprimés ont surmonté le test de la gastro-résistance en supportant sans altération un séjour de deux heures dans une solution de pH 1,2 (suc gastrique artificiel), régulée par thermostat à une température de 37°C \pm 1°C. Les

comprimés peuvent se désagréger en 60 minutes dans un tampon de pH 6,8 (suc entérique artificiel).

EXEMPLE n° 5

On mélange à 13 kg d'excipient inerte 2 kg de méthane-sulfonate de dihydroergocristine et on mouille par une solution de revêtement composée comme suit (en pourcentage):

- | | | |
|----|---|-----|
| | - latex d'éthylcellulose (connu commercialement sous le nom d'Aquacoat ECD-30 ^(R)) | 48% |
| 10 | - latex de copolymères d'esters acrylique et méthacrylique (commercialisé sous la marque déposée Eudragit NE 30D ^(R)) | 24% |
| | - tensioactif ionique | 3% |
| 15 | - eau épurée | 25% |
- jusqu'à obtention de la consistance pâteuse appropriée.

Le mélange est granulé sur des tamis de 1,2 mm d'ouvertures, et déshydraté jusqu'à obtention d'une teneur résiduelle en humidité inférieure à 3%.

Le granulé déshydraté est finalement régularisé en traversant un tamis d'acier de dimensions appropriées, avant mélange avec les excipients appropriés puis divisé en doses unitaires, équivalent à 20 mg de principe actif, dans des bouchons formant réservoirs munis d'un perforateur de taille appropriée.

Les bouchons formant réservoirs sont montés sur un flacon contenant 7 ml d'une solution aqueuse, aromatisée et édulcorée, tamponnée à un pH supérieur à 5. Au moyen de perforations du bouchon faites à la cisaille, le granulé est dispersé dans la solution de solvant, en formant une suspension de saveur agréable, la saveur très amère de l'alcaloïde qui constitue le principe actif étant complètement masquée par la pellicule déposée durant la granulation.

La quantité de principe actif dissoute dans la solution de solvant au bout de deux minutes après la reconstitution a été mesurée comme étant inférieure à 1% de la dose tandis qu'au bout de cinq minutes, ce pourcentage arrive à 1%.

En dépit de l'insolubilité dans l'eau du principe actif, due à la présence de la pellicule de revêtement, la biodisponibilité du produit ne devrait pas être altérée si l'on considère que le produit a le profil de dissolution suivant dans un suc gastrique artificiel:

<u>Temps (minute)</u>	<u>5</u>	<u>10</u>	<u>20</u>	<u>30</u>
% dissous	61±16	81±12	93±7	100±3

EXEMPLE n° 6

En procédant comme il est dit dans l'exemple n° 5, on a utilisé une même quantité de nicergoline en tant que principe actif, à la place de la dihydroégocristine. Les résultats obtenus reflètent, au point de vue palatabilité et dissolution, ceux qui sont donnés au sujet de la dihydroergocristine:

<u>Temps (minutes)</u>	<u>5</u>	<u>10</u>	<u>20</u>	<u>30</u>
dans suc gastrique art.	100%	100%	100%	100%
dans suc entérique art.				3,2%

EXEMPLE n° 7

On mélange 650 g de granulé obtenu en procédant comme décrit dans l'exemple n° 5 mais en doublant la quantité des polymères avec dix grammes de stéarate de magnésium, et on les soumet à un pressage dans une machine à comprimer rotative à poinçons multiples de diamètre 10 mm.

On obtient des comprimés d'un poids unitaire de 330 mg contenant 20 mg de principe actif, de dureté 4 Kp, se désagrégeant dans l'eau en 15 minutes environ.

En comparaison d'une désagréation complète dans ce laps de temps, le profil de dissolution obtenu avec l'appareil 2 de la USP XXI est le suivant:

<u>Temps (minutes)</u>		<u>15</u>	<u>30</u>	<u>60</u>
5	% dissous	40,0	68,7	96,1

D'après les données exposées ci-dessus, on peut déduire que l'on obtient un recouvrement partiel du principe actif qui détermine également le ralentissement de la vitesse de libération. En effet, le profil de dissolution obtenu dans les mêmes conditions expérimentales pour un comprimé simple sans pellicule de revêtement sur le granulé atteint 90% de dissolution dans les dix minutes.

EXEMPLE n° 8

On mélange 200 g de théophylline-acétate d'ambroxol à 250 grammes d'excipient inerte et à 10 g de saccharine sodique.

Le mélange est mis dans une suspension aqueuse composée de:

20	- Latex d'acrylate de méthyle-méthacrylate de méthyle (MAMMA)	25%	P/V
	- Hydroxypropylméthylcellulose	2,5%	P/V
	- Polymère carboxyvinyle	0,5%	P/V
	- Laque d'aluminium	0,5%	P/V
25	- PEG 6000	1,25%	P/V

Après granulation, déshydratation et tamisage, le granulé est ajouté aux excipients inertes et il est réparti en doses unitaires égales à un contenu de principe actif de 100 mg.

Le test de dissolution dans le suc gastrique artificiel a permis de déterminer que le principe actif est libéré à 100% dans les quinze minutes.

EXEMPLE n° 9

A 484 g de granulé, produit en procédant comme il est dit dans l'Exemple n° 8, déshydraté et tamisé, on ajoute 6 g de stéarate de magnésium.

5 Après mélange, le granulé est comprimé au poids unitaire de 490 mg à l'aide de poinçons cintrés de 11 mm de diamètre.

10 On obtient des comprimés d'une dureté supérieure à 6 Kp et, malgré une durée de désagrégation de 30 minutes environ, les comprimés ont montré le profil ci-après pour la dissolution dans un suc gastrique artificiel avec l'appareil 2 USP XXI.

Temps (minutes)	15	30	60	120
% dissous	12,2	35	44	58

15 EXEMPLE n° 10

Cent grammes de L-pyroaminoadipyl-leucine-prolinamide (RGH 2202) sont mélangés à 1,35 kg d'excipient inerte et sont mouillés, jusqu'à obtention d'une consistance pâteuse, au moyen d'une suspension de revêtement présentant la composition en pourcentages ci-après:

20	- Latex d'éthylcellulose (suspension à 30% P/P)	40%
	- Latex de copolymères d'esters acrylique et méthacrylique (susp. 30% P/P)	45%
25	- Saccharine sodique	3%
	- Eau purifiée	12%

30 Le mélange est granulé sur un tamis d'acier de 1,2 mm d'ouvertures jusqu'à obtention d'une teneur en humidité résiduelle ne dépassant pas 3%.

Enfin, le granulé déshydraté est passé sur un tamis d'acier de dimension appropriée et il est mélangé aux excipients convenables avant d'être divisé en doses unitaires.

On obtient un mélange facile à diviser et, après dispersion dans l'eau, exempt de mauvais goût.

400 g de paracétamol sont mélangés à 30 g de cellulose microgranulaire et à 20 g d'amidon de maïs avant d'être granulés au moyen d'une solution de liant présentant la composition centésimale ci-après:

	- Polyvinylpyrrolidone	1,14%
	- Latex d'éthyl-cellulose	74,6%
	- Latex de copolymère acrylique	
10	(Eudragit RS 30D)	1,14%
	- Huile de ricin hydrogénée	13,6%
	- Phtalate de diéthyle	6,9%
	- Acide stéarique	0,35%
	- Stéarate de magnésium	22,27%

Après séchage et tamisage, le granulé est comprimé au poids unitaire de 550 mg; on obtient des comprimés à libération lente qui, dans un suc entérique artificiel de pH 6,8 ont donné le profil de dissolution ci-après:

20	<u>Temps (heures)</u>	<u>0,5</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>4</u>	<u>6</u>	<u>8</u>	<u>12</u>
	% dissous	7,6	12,6	20,1	32,8	44,9	52,9	63,7

REVENDEICATIONS

1. Compositions pharmaceutiques comprenant un substrat solide constitué d'un ou plusieurs principes actifs éventuellement mélangés à des excipients traditionnels, caractérisées par le fait que ledit substrat solide est enrobé entièrement ou partiellement d'un mélange d'au moins un dérivé de la cellulose et d'au moins un polymère ou copolymère vinylique, acrylique et/ou méthacrylique et/ou cyanoacrylique.

5
2. Compositions selon la revendication 1, dans lesquelles les dérivés de la cellulose sont choisis parmi les suivants: hydroxypropylcellulose, hydroxyéthylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, carboxyméthylcellulose, éthylcellulose, acétate de cellulose, acétate-phtalate de cellulose, acétate-phtalate d'hydroxypropylméthylcellulose, carboxyéthylcellulose, acétate d'hydroxypropylcellulose, acétate-phtalate d'hydroxy-propylcellylose.

10
15
3. Compositions selon la revendication 1, dans lesquelles les polymères ou copolymères acryliques ou méthacryliques sont choisis parmi les polyacrylates de méthyle, les polyméthacrylates de méthyle, les polyacrylates de méthyle-méthacrylate de méthyle, l'alcool polyvinylique, l'acétate de polyvinyle, l'acétate-phtalate de polyvinyle, la polyvinylpyrrolidone.

20
25
4. Compositions selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisées par le fait que le dérivé de cellulose utilisé est un latex d'éthylcellulose.
5. Compositions selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisées par le fait que le dérivé polyacrylique utilisé est un latex de copolymères d'esters de l'acide acrylique ou méthacrylique.

30

5 6. Compositions selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisées par le fait que le dérivé de cellulose et le polymère ou le copolymère vinylique, acrylique et/ou méthacrylique sont présents en des rapports pondéraux compris respectivement entre 1/10 et 10/1.

10 7. Compositions selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisées par le fait que le dérivé de la cellulose et le polymère ou copolymère vinylique, acrylique et/ou méthacrylique sont présents en des rapports pondéraux compris respectivement entre 1/3 et 3/1, de préférence en un rapport 1/3.

15 8. Compositions selon l'une quelconque des revendications précédentes, sous forme de comprimés, capsules, granulés, suspensions extemporanées.

20 9. Compositions selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisées par le fait que les rapports entre le dérivé cellulosique et/ou le polymère ou copolymère vinylique et/ou acrylique et/ou méthacrylique sont choisis de manière à obtenir une libération différée du principe actif.

25 10. Compositions selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisées par le fait que le principe actif est représenté par une substance à activité antiinflammatoire, broncodilatatrice, antispasmodique, vasoconstrictrice, inotrope, positive, inotrope négative, antipyrétique, antibiotique, immunomodulatrice, antinéoplastique, analgésique, mucolytique, anti-acide, vasodilatatrice.

30 11. Compositions selon la revendication 10, caractérisées par le fait que le principe actif est choisi dans le groupe formé par les alcaloïdes de l'ergot et leurs dérivés, l'acide thiaprophénique, la théophylline, le paracétamol, l'acétylsalicylate de

lysine, le thiazolidinecarboxylate d'arginine, le théophyllineacétate d'ambroxol, la carbocystéine, le sobrerol, le diclofénac, l'aminophylline, l'acide N(1-pyroglutamoyl)-thiazolidin-4-carboxylique, le L-pyroamino-
5 noadipil-leucine-prolinamide (RGH 2202).

12. Procédé de préparation des compositions des revendications 1-11, caractérisé par les étapes suivantes:

a) mélange d'un principe actif ou d'un mélange
10 de principes actifs ou de plusieurs principes actifs avec des excipients,

b) mélange et granulation du mélange du paragraphe a) ci-dessus avec une solution ou une suspension de latex composée d'un mélange d'un dérivé de
15 la cellulose et d'un polymère ou copolymère vinylique, acrylique et/ou méthacrylique et/ou cryanoacrylique,

c) mélange éventuel du granulé avec des excipients, diluants, édulcorants, agents de glissement, agents hydrostatiques ou aromatisants.